

04.09.98

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

09/486823

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application:

1997年 9月 5日

REC'D 27 OCT 1998

WIPO

PCT

出 願 番 号
Application Number:

平成 9年特許願第240565号

出 願 人
Applicant(s):

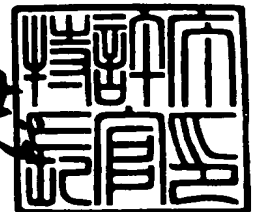
協和醗酵工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT

1998年10月 9日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

伴佐山 建志



出証番号 出証特平10-3080307

【書類名】 特許願

【整理番号】 H09-0904D1

【提出日】 平成 9年 9月 5日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/41 AAA
C07D403/02

【発明の名称】 神経変性疾患治療剤

【請求項の数】 3

【発明者】

 【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町納米里 4 1 0 - 1

 【氏名】 島田 純一

【発明者】

 【住所又は居所】 静岡県三島市安久 6 5 6 - 1 8

 【氏名】 黒川 昌子

【発明者】

 【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 7 9

 【氏名】 池田 顕

【発明者】

 【住所又は居所】 静岡県三島市富士見台 1 8 - 4

 【氏名】 鈴木 文夫

【発明者】

 【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 0 6 4 - 8

 【氏名】 桑名 良寿

【特許出願人】

 【識別番号】 000001029

 【氏名又は名称】 協和醗酵工業株式会社

 【代表者】 平田 正

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 008187

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

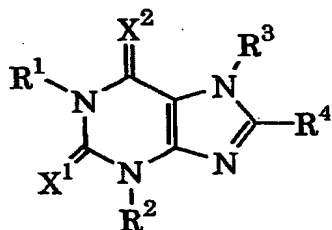
【書類名】 明細書

【発明の名称】 神経変性疾患治療剤

【特許請求の範囲】

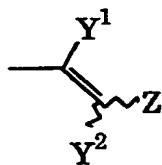
【請求項1】 式(I)

【化1】



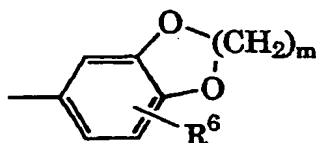
{式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は同一または異なって水素、低級アルキル、低級アルケニルまたは低級アルキニルを表し、 R^4 はシクロアルキル、 $-(CH_2)_n-R^5$ (式中、 R^5 は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、 n は0~4の整数を表す) または

【化2】



[式中、 Y^1 および Y^2 は同一または異なって水素、ハロゲンまたは低級アルキルを表し、 Z は置換もしくは非置換のアリール、

【化3】



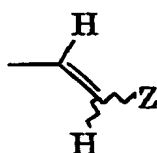
(式中、 R^6 は水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、

ニトロまたはアミノを表し、 m は1～3の整数を表す）または置換もしくは非置換の複素環基を表す]を表し、 X^1 および X^2 は同一または異なってOまたはSを表す}で表されるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする神経変性疾患治療剤。

【請求項2】 X^1 および X^2 がOである化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする請求項1記載の神経変性疾患治療剤。

【請求項3】 R^4 が

【化4】



(式中、Zは前記と同義である)である化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする請求項1または請求項2記載の神経変性疾患治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は神経変性疾患治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

本発明の化合物の多くは既知化合物であり、アデノシンA₂受容体拮抗作用、抗パーキンソン病作用、抗うつ作用、抗喘息作用、骨吸収抑制作用および中枢興奮作用を有することが知られている[特公昭47-26516号公報、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.)、34巻、1431頁、1991年、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.)、36巻、1333頁、1993年、WO92/06976号公報、特開平6-211856号公報、特開平6-239862号公報、WO95/23165号公報、特開平6-16559号公報、WO94/01114号公報]。

【0003】

しかし、これらの化合物が神経変性抑制作用を有していることは知られていない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、優れた神経変性疾患治療剤を提供することにある。

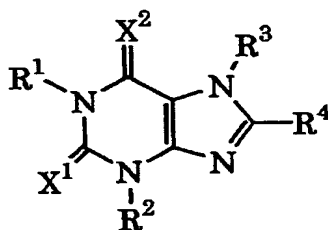
【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明は、式(I)

【0006】

【化5】

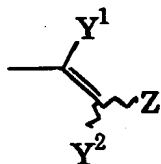


【0007】

{式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は同一または異なって水素、低級アルキル、低級アルケニルまたは低級アルキニルを表し、 R^4 はシクロアルキル、 $-(CH_2)_n-R^5$ (式中、 R^5 は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、 n は0~4の整数を表す) または

【0008】

【化6】



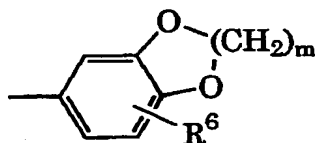
【0009】

[式中、 Y^1 および Y^2 は同一または異なって水素、ハロゲンまたは低級アルキ

ルを表し、Zは置換もしくは非置換のアリール、

【0010】

【化7】



【0011】

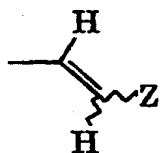
(式中、 R^6 は水素、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロまたはアミノを表し、 m は1～3の整数を表す) または置換もしくは非置換の複素環基を表す] を表し、 X^1 および X^2 は同一または異なってOまたはSを表す} で表されるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする神経変性疾患治療剤に関する。

【0012】

式(I)において、 X^1 および X^2 がOである化合物またはその薬理的に許容される塩が神経変性疾患治療剤として好ましい。また、 R^4 が

【0013】

【化8】



【0014】

(式中、Zは前記と同義である) である化合物が好ましく、とりわけ X^1 および X^2 がOで、 R^4 が該基で表される化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする神経変性疾患治療剤がより好ましい。

化合物(I)の定義において、低級アルキルおよび低級アルコキシの低級アル

キル部分は、直鎖または分岐状の炭素数1～6の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等を表し、低級アルケニルは、直鎖または分岐状の炭素数2～6の、例えばビニル、アリル、メタクリル、クロチル、3-ブテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、5-ヘキセニル等を表し、低級アルキニルは、直鎖または分岐状の炭素数2～6の、例えばエチニル、プロパルギル、2-ブチニル、3-ブチニル、2-ペンチニル、4-ペンチニル、2-ヘキシニル、5-ヘキシニル、4-メチル-2-ペンチニル等を表し、アリールは、フェニルまたはナフチルを表し、シクロアルキルは、炭素数3～8のシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等を表し、複素環基は、フリル、チエニル、ピロリル、ピラニル、チオピラニル、ピリジル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリミジル、トリアジニル、インドリル、キノリル、プリニル、ベンゾチアゾリル等を表し、ハロゲンハロゲンハロゲンはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。置換アリールおよび置換複素環基の置換基としては、同一または異なって置換数1～3の、例えば低級アルキル、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ベンジルオキシ、フェニル、フェノキシ、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシ、アロイルオキシ、アルアルカノイルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、スルフォ、低級アルコキシスルホニル、低級アルキルスルファモイル、ジ低級アルキルスルファモイル等があげられる。低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、低級アルコキシスルホニル、低級アルキルスルファモイル、およびジ低級アルキルスルファモイルのアルキル部分は、前記低級アルキルと同意義を表し、ハロゲンは前記と同義である。置換低級アルコキシの置換基としては、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、アミノ、アジド、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル等があげられる。ここで、低級アル

コキシおよび低級アルコキシカルボニルのアルキル部分は、前記低級アルキルと同意義を表し、ハロゲンは前記と同義である。アロイルオキシのアロイル部分はベンゾイルおよびナフトイルがあげられる。アルアルカノイルオキシのアルアルキル部分は、ベンジル、フェネチル等があげられる。

【0015】

化合物（I）の薬理学的に許容される塩としては、薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等があげられる。

化合物（I）の薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩があげられ、薬理学的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩があげられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、リジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩があげられる。

【0016】

化合物（I）は新規化合物を含め、前記刊行物に開示された方法あるいはそれに準じて製造することができる。製造法における目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。

化合物（I）の塩を取得したいとき、化合物（I）が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離塩基の形で得られる場合には、適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加え塩を形成させればよい。

【0017】

また、化合物（I）およびその薬理学的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明の治療剤とし

て用いることができる。

化合物（I）の中には光学異性体が存在し得るものもあるが、全ての可能な立体異性体およびそれらの混合物も本発明の治療剤として用いることができる。

【0018】

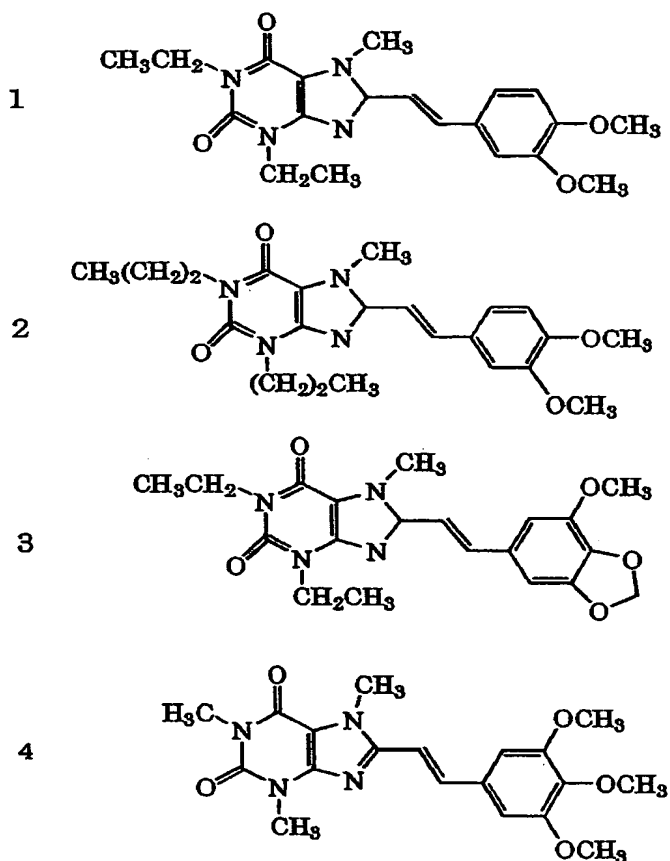
次に、化合物（I）の具体例を第1表に示す。

【0019】

【表1】

第1表

化合物番号



【0020】

化合物1 (E)-1,3-ジエチル-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-

7-メチルキサンチン (特開平6-211856号公報)

融点: 190.4 ~ 191.3 °C

元素分析値: $C_{20}H_{24}N_4O_4$ として

理論値 (%): C 62.48, H 6.29, N 14.57

実測値 (%): C 62.52, H 6.53, N 14.56

IR(KBr) $\nu_{\max}(cm^{-1})$: 1697, 1655, 1518

NMR($CDCl_3$; 270MHz) δ (ppm): 7.74(1H, d, J=15.5Hz), 7.18(1H, dd, J=8.3, 1.9Hz), 7.08(1H, d, J=1.9Hz), 6.89(1H, d, J=8.3Hz), 6.77(1H, d, J=15.5Hz), 4.21(2H, q, J=6.9Hz), 4.09(2H, q, J=6.9Hz), 4.06(3H, s), 3.96(3H, s), 3.93(3H, s), 1.39(3H, t, J=6.9Hz), 1.27(3H, t, J=6.9Hz)

化合物2 (E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジプロピル-7-メチルキサンチン (WO92/06976)

融点: 164.8-166.2°C (2-プロパノール-水より再結晶)

元素分析値: $C_{22}H_{28}N_4O_4$ として

理論値 (%): C 64.06, H 6.84, N 13.58

実測値 (%): C 64.06, H 6.82, N 13.80

IR(KBr) $\nu_{\max}(cm^{-1})$: 1692, 1657

NMR($DMSO-d_6$; 270MHz) δ (ppm): 7.60(1H, d, J=15.8Hz), 7.04(1H, d, J=2.0Hz), 7.28(1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 7.18(1H, d, J=15.8Hz), 6.99(1H, d, J=8.4Hz), 4.02(3H, s), 3.99(2H, t), 3.90-3.80(2H, m), 3.85(3H, s), 3.80(3H, s), 1.85-1.50(4H, m), 1.00-0.85(6H, m)

化合物3 (E)-1,3-ジエチル-8-(3-メトキシ-4,5-メチレンジオキシスチリル)-7-メチルキサンチン (特開平6-211856)

融点: 201.5-202.3 °C

元素分析値: $C_{20}H_{22}N_4O_5$ として

理論値 (%): C 60.29, H 5.57, N 14.06

実測値 (%): C 60.18, H 5.72, N 13.98

IR(KBr) $\nu_{\max}(cm^{-1})$: 1694, 1650, 1543, 1512, 1433

NMR($DMSO-d_6$; 270MHz) δ (ppm): 7.58, (1H, d, J=15.8Hz), 7.23(1H, d, J=15.8

Hz), 7.20(1H, d, J=1.0Hz), 7.09(1H, d, J=1.0Hz), 6.05(2H, s), 4.09-4.02(2H, m), 4.02(3H, s), 3.94-3.89(2H, m), 3.89(3H, s), 1.25(3H, t, J=7.2Hz), 1.13(3H, t, J=6.9Hz)

化合物4 (E)-8-(3,4,5-トリメトキシスチリル)-カフェイン (特公昭47-26516)

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1702, 1667, 1508, 1432

NMR(DMSO- d_6 ; 270MHz) δ (ppm) : 7.61(1H, d, J=16.0Hz), 7.25(1H, d, J=16.0Hz), 7.09(2H, s), 4.03(3H, s), 3.85(6H, s), 3.71(3H, s), 3.45(3H, s), 3.21(3H, s)

MS(EI) 386(M^+)

次に、化合物(I)の薬理作用を試験例で説明する。

【0021】

試験例1 神経変性抑制作用

実験は、サンドストローム (Sundstrom) らの方法 [ブレイン・リサーチ・ブルテン (Brain. Res. Bulletin)、21巻、257-263頁、1988年] に準じて行った。

実験には、雄性C57BL/6NCrjマウス9-10週令 (日本チャールズリバー供給) を使用した。予備飼育期間中は、室温22~24℃、湿度50~60%の実験室で飼育し、食餌、水は自由に与えた。

【0022】

1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンヒドロクロライド (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine hydrochloride、以下MPTP HClと略す、RBI社製) は4 mg/mLになるよう生理食塩水に溶解した。試験化合物は1 mg/mLになるよう0.3%ジメチルスルホキシド(DMSO)に懸濁した。試験群は1群9~10例とし、コントロール群には生理食塩水、MPTP HCl投与群およびMPTP HCl+試験化合物投与群にはMPTP HCl(40 mg/kg)をそれぞれ腹腔内投与した。1時間後、コントロール群およびMPTP HCl投与群には0.3%トウイーン (Tween)、MPTP HCl+試験化合物投与群には試験化合物(10 mg/kg)をそれぞれ経口投与した。1週間後断頭し、氷冷下、線条体を摘出した。線条体は結合実験までデューブ

フリーザー(<-80℃)で保存した。

【0023】

[³H]-マジンドール(mazindol)結合実験は以下の方法で行った。マイクロ遠心チューブに各々の線条体と緩衝液[(mM);NaCl 120、KCl 5、Tris 50、pH=7.9] 300 μLを入れ、ホモジナイズ(卓上ホモジナイザーS-203、(株)池田理化製)し、4℃下、15,000/分、5分遠心分離(KUBOTA 1710)した。沈渣に緩衝液300 μLを加え懸濁した後、再度4℃下、15,000/分、5分で遠心分離した。沈渣に緩衝液500 μLを加え、懸濁したものを4本の試験管に100 μLずつ分注した。残りの100 μLは、タンパク定量に使用した。4本中2本には非特異的結合を求めるため、ドパミン取り込み阻害剤であるマレイン酸ノミフェンシン(nomifensine maleate、RBI 社製)(最終濃度10 μM)を加えた。結合反応は、[³H]-mazindol (NET社製、Spec. Act. 888GBq/mmol)25 μL(最終濃度10 nM)を加えて開始させた。氷冷下、1時間反応させたのち、セルハーベスターで線条体ホモジネートをガラスフィルター(Whatman、GF/B)に吸着させ、5 mLの緩衝液で3回洗った。ガラスフィルターの放射活性は、液体シンチレーションカウンターで測定した。それぞれの線条体につき、全[³H]-mazindol結合の平均から非特異的[³H]-mazindol結合の平均を差し引いたものを特異的[³H]-mazindol結合として求めた。

【0024】

タンパク定量は、バイオラッドDCプロテインアッセイキット[Bio-Rad DC protein assay kit (Bio-Rad 社製)]を用い、ウシ血清アルブミン(Bovine Serum Albumin、Sigma 社製)を標準として行った。特異的[³H]-mazindol結合は、蛋白量当たりの結合量に換算し、群ごと(10匹)に平均±標準誤差を求めた。

結果は、第2表に線条体における[³H]-mazindolの特異的結合量(fmol/mg protein)で示す。

【0025】

【表 2】

第 2 表

| 試験群 | |
|----------------|---------------|
| コントロール | 1140.3±50.0 |
| MPTP HCl | 616.3±32.8### |
| MPTP HCl+化合物 1 | 950.9±54.1*** |
| コントロール | 1219.3±66.4 |
| MPTP HCl | 621.2±27.7### |
| MPTP HCl+化合物 2 | 784.8±41.6** |
| MPTP HCl+化合物 3 | 794.9±28.5** |
| コントロール | 1214.8±46.2 |
| MPTP HCl | 674.2±38.1### |
| MPTP HCl+化合物 4 | 923.5±51.1** |

** ; p<0.01(MPTP HCl 単独投与群との比較)

*** ; p<0.001(MPTP HCl 単独投与群との比較)

; p<0.001 (コントロール群との比較)

(n=9-10 ; Wilcoxon 順位和検定)

【0026】

試験結果によれば、化合物 1 は、MPTP HCl 投与によって起きる $[^3\text{H}]$ -mazindol の特異的結合量の低下を抑制した。すなわち、化合物 1 はドパミン神経の変性抑制作用を示すことが明らかとなった。

【0027】

試験例 2 急性毒性試験

dd系雄性マウス（体重 20 ± 1 g）を 1 群 3 匹用い、試験化合物を経口または腹腔内投与した。投与後 7 日目の死亡状況を観察し、最小致死量（MLD）値を求めた。

その結果、化合物 1 の MLD は、経口投与で $> 1000 \text{ mg/kg}$ であった。

【0028】

化合物（I）またはその薬理的に許容される塩は、神経変性抑制作用を有しており、アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、AIDS 脳症、伝播性海綿状脳症、ハンチントン舞踏病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、多系等

萎縮症、脳虚血などの神経変性疾患の治療剤として有用である。

化合物（I）またはその薬理的に許容される塩はそのままあるいは各種の製薬形態で使用する事ができる。本発明の製薬組成物は、活性成分として、有効な量の化合物（I）またはその薬理的に許容される塩を薬理的に許容される担体と均一に混合して製造できる。これらの製薬組成物は、例えば直腸投与、経口または非経口（皮下、静脈内および筋肉内を含む）などの投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。

【0029】

経口服用形態にある組成物の調製においては、何らかの有用な薬理的に許容される担体を使用できる。例えば懸濁剤およびシロップ剤のような経口液体調製物は、水、シュクロース、ソルビトール、フラクトース等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、ゴマ油、オリーブ油、大豆油等の油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミント等のフレーバー類等を使用して製造できる。粉剤、丸剤、カプセル剤および錠剤は、ラクトース、グルコース、シュクロース、マンニトール等の賦形剤、でん粉、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤、脂肪酸エステル等の表面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を用いて製造できる。錠剤およびカプセル剤は、投与が容易であるという理由で、最も有用な単位経口投与剤である。錠剤やカプセル剤を製造する際には固体の製薬担体が用いられる。

【0030】

また、注射剤は、蒸留水、塩溶液、グルコース溶液または塩水とグルコース溶液の混合物から成る担体を用いて調製することができる。この際、常法に従い適当な助剤を用いて、溶液、懸濁液または分散液として調製される。

化合物（I）またはその薬理的に許容される塩は、上記製薬形態で経口的にまたは注射剤として非経口的に投与することができ、その有効容量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、1~900mg /60kg/日、好ましくは1~200mg /60kg/日が適当である。

【0031】

以下に、実施例によって本発明の様態を説明する。

【0032】

【実施例】

実施例1 錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を調製した。

化合物1の40g、ラクトース286.8gおよび馬鈴薯でんぷん60gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加えた。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とした。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵を持った打錠機（菊水社製RT-15型）で打錠を行って、錠剤（1錠あたり活性成分20mgを含有する）を得た。

【0033】

処方方を第3表に示す。

【0034】

【表3】

第3表

| | | | |
|----|----------------|-------|----|
| 処方 | 化合物1 | 20 | mg |
| | ラクトース | 143.4 | mg |
| | 馬鈴薯でんぷん | 30 | mg |
| | ヒドロキシプロピルセルロース | 6 | mg |
| | ステアリン酸マグネシウム | 0.6 | mg |
| | | 200 | mg |

【0035】

実施例2 カプセル剤

常法により、次の組成からなるカプセル剤を調製した。

化合物1の200g、アビセル995gおよびステアリン酸マグネシウム5gを常法により混合した。この混合物をカプセル充填機（Zanasi社製、LZ-64型）により、ハードカプセル4号（1カプセルあたり120mg容量）に充填し、カプセル剤（1カプセルあたり活性成分20mgを含有する）を得た。

【0036】

処方方を第4表に示す。

【0037】

【表4】

第4表

| | | | |
|----|--------------|------|----|
| 処方 | 化合物1 | 20 | mg |
| | アビセル | 99.5 | mg |
| | ステアリン酸マグネシウム | 0.5 | mg |
| | | 120 | mg |

【0038】

実施例3 注射剤

常法により、次の組成からなる注射剤を調製した。

化合物1の1gを精製ダイズ油100gに溶解させ、精製卵黄レシチン12gおよび注射用グリセリン25gを加えた。この混合物を常法により注射用蒸留水で1000mlとして練合・乳化した。得られた分散液を0.2 μ mのディスポーザブル型メンブランフィルターを用いて無菌濾過後、ガラスバイアルに2mlずつ無菌的に充填して、注射剤（1バイアルあたり活性成分2mgを含有する）を得た。

【0039】

処方方を第5表に示す。

【0040】

【表5】

第5表

| | | | |
|----|----------|------|----|
| 処方 | 化合物1 | 2 | mg |
| | 精製ダイズ油 | 200 | mg |
| | 精製卵黄レシチン | 24 | mg |
| | 注射用グリセリン | 50 | mg |
| | 注射用蒸留水 | 1.72 | ml |
| | | 2.00 | ml |

【0041】

実施例4 肛門坐剤

常法により、次の組成からなる直腸投与の製剤を調製した。

ウィテプゾールTMH15（ダイナマイトノーベル社製）678.8gおよびウィテプゾールTME75（ダイナマイトノーベル社製）290.9gを40～50℃で溶融させた。これに化合物1の2.5g、第一リン酸カリウム13.6gおよび第二リン酸ナトリウム14.2gをそれぞれ均一に混合分散させた。ついで該混合分散したものをプラスチック製の坐剤の型に充填した後、徐々に冷却して肛門坐剤（1製剤あたり活性成分2.5mgを含有する）を得た。

【0042】

処方を第6表に示す

【0043】

【表6】

第6表

| | | | |
|----|------------|-------|----|
| 処方 | 化合物1 | 2.5 | mg |
| | ウィテプゾールH15 | 678.8 | mg |
| | ウィテプゾールE75 | 290.9 | mg |
| | 第一リン酸カリウム | 13.6 | mg |
| | 第二リン酸ナトリウム | 14.2 | mg |
| | | 1,000 | mg |

【0044】

【発明の効果】

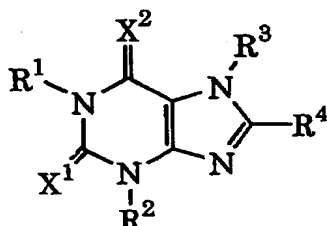
本発明により、キサンチン誘導体またはその塩を有効成分として含有する神経変性疾患治療剤が提供される。

【書類名】 要約書

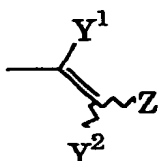
【要約】

【課題】 キサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する神経変性疾患治療剤を提供する。

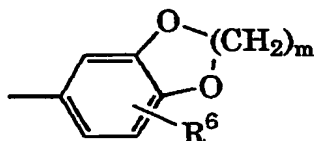
【解決手段】 式(I)



{式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は同一または異なって水素、低級アルキル、低級アルケニルまたは低級アルキニル； R^4 はシクロアルキル、 $-(CH_2)_n-R^5$ (式中、 R^5 はアリール、複素環基等； $n=0\sim4$ の整数) または



(式中、 Y^1 、 $Y^2 = H$ 、ハロゲン、低級アルキル等； $Z =$ アリール、



複素環基等)を表し、 X^1 および X^2 は同一または異なってOまたはSを表す}で表されるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする神経変性疾患治療剤。

【選択図】 なし

【書類名】
【訂正書類】

職権訂正データ
特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

申請人

【識別番号】

000001029

【住所又は居所】

東京都千代田区大手町1丁目6番1号

【氏名又は名称】

協和醗酵工業株式会社

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000001029]

1. 変更年月日 1990年 8月 6日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都千代田区大手町1丁目6番1号
氏 名 協和醗酵工業株式会社

